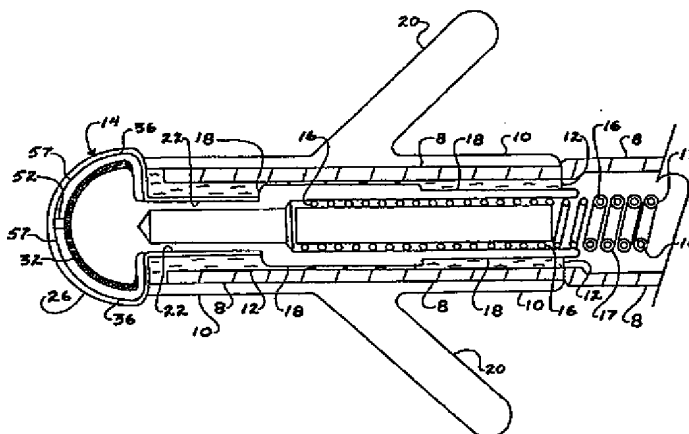


PCTWORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : A61N 1/05	A2	(11) International Publication Number: WO 00/25854 (43) International Publication Date: 11 May 2000 (11.05.00)
(21) International Application Number: PCT/US99/25814 (22) International Filing Date: 3 November 1999 (03.11.99) (30) Priority Data: 09/185,995 4 November 1998 (04.11.98) US (71) Applicant: GORE ENTERPRISE HOLDINGS, INC. [US/US]; 551 Paper Mill Road, P.O. Box 9206, Newark, DE 19714-9206 (US). (72) Inventors: STEINHAUS, Bruce, M.; 1200 N Rockridge Road, Flagstaff, AZ 86001 (US). SMITH, Louis, J.; 315 N Verde Street, Flagstaff, AZ 86001 (US). WILEY, William, H.; 10245 Roan Road, Flagstaff, AZ 86004 (US). KRALL, Robert, C.; 8400 Pine Country Lane, Flagstaff, AZ 86004 (US). (74) Agents: CAMPBELL, John, S. et al.; W.L. Gore & Associates, Inc., 551 Paper Mill Road, Newark, DE 19714-9206 (US).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Published <i>Without international search report and to be republished upon receipt of that report.</i>

(54) Title: A HIGH IMPEDANCE, LOW POLARIZATION CARDIAC ELECTRODE**(57) Abstract**

A layered electrode having a large tissue contact area of the portion of the electrode that is electrically active and providing low polarization losses, high pacing impedance and low chronic stimulation voltage. In a fundamental embodiment, the electrode tip has an outer layer of microporous material which is permeable to conductive body fluids which covers a layer of insulating material which is provided with at least one perforation through the thickness of the material. The at least one perforation provides a localized, high current density path. Both of these layers in turn cover the exterior surface of an electrically conductive, preferably metal, electrode body. The present invention is, in a preferred embodiment, a multiple layered device having, in sequence: a) an external layer promoting tissue attachment; b) a cell exclusion layer, which prevents tissue ingrowth into the subsequent underlying layers while allowing passage of conductive fluids; c) a third layer of substantially electrical insulating material with selected or tailored perforations or through holes which provide high current density paths; d) a fourth layer that contains an electrically conductive material of high surface area and e) a fifth metallic layer of a high surface area electrode.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-528235

(P2002-528235A)

(43) 公表日 平成14年9月3日(2002.9.3)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テマコード(参考)

A 6 1 N 1/05
1/362

A 6 1 N 1/05
1/362

4 C 0 5 3

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 45 頁)

(21) 出願番号 特願2000-579290(P2000-579290)
(86) (22) 出願日 平成11年11月3日(1999.11.3)
(85) 翻訳文提出日 平成13年5月7日(2001.5.7)
(86) 国際出願番号 P C T / U S 9 9 / 2 5 8 1 4
(87) 国際公開番号 W O 0 0 / 2 5 8 5 4
(87) 国際公開日 平成12年5月11日(2000.5.11)
(31) 優先権主張番号 0 9 / 1 8 5 , 9 9 5
(32) 優先日 平成10年11月4日(1998.11.4)
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

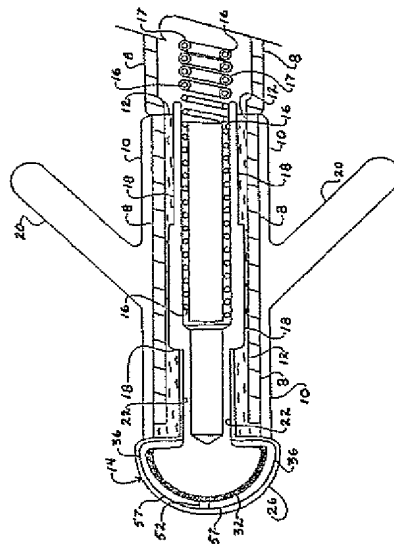
(71) 出願人 ゴア エンタープライズ ホールディング
ス, インコーポレイティド
アメリカ合衆国, デラウェア 19714-
9206, ニューアーク, ポスト オフィス
ボックス 9206, ペーパー ミル ロード
551
(72) 発明者 シュタインハウス, ブルース エム.
アメリカ合衆国, アリゾナ 86001, フラ
ッグスタッフ, ノース ロックリッジ ロ
ード 1200
(74) 代理人 弁理士 石田 敬 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高インピーダンスで分極の少ない心臓用電極

(57) 【要約】

電氣的に活性であると共に、小さな分極損失、大きなペーシング・インピーダンスおよび低い長期的刺激電圧を提供する大きな組織接触領域の部分を含む、多層化電極。基礎実施例において電極先端は、当該絶縁材料の厚みを貫通する少なくとも一個の穿孔を備えた絶縁材料の層をカバーすると共に導電性の体液を浸透可能である微孔質材料の外側層を有する。上記少なくとも一個の穿孔は、局所的な高電流密度経路を提供する。これらの層は両者ともに、導電的であり好適には金属である電極本体の外側表面をカバーする。好適実施例において本発明は、順番に、a) 組織付着を促進する外側層と、b) 導電性流体の通過を許容する一方で次続下側層への組織の内方成長を防止する細胞排除層と、c) 高電流密度経路を提供すべく選択され又は適合作成された穿孔もしくは貫通孔を備えた実質的に電気絶縁性の材料の第3層と、d) 大きな表面積の導電材料を含む第4層と、e) 大きな表面積電極の第5金属層と、を有する多層化デバイスを提供する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 a) 導電材料と、

b) 実質的に電気絶縁性の材料から成る当該層を貫通する少なくとも一個の開孔を有すると共に、上記導電材料をカバーする実質的に電気絶縁性の材料から成る層と、

c) 上記開孔上の微孔質カバーと、
を備える電極。

【請求項2】 当該電極は約1,000オームより大きなピーシング・インピーダンスを提供する、請求項1記載の電極。

【請求項3】 当該電極は約5.0ボルト未満の長期的刺激電圧閾値を提供する、請求項2記載の電極。

【請求項4】 当該電極は約5.0ボルト未満の長期的刺激電圧閾値を提供する、請求項1記載の電極。

【請求項5】 当該電極はステロイド溶出を使用せずに前記長期的刺激電圧を維持する、請求項4記載の電極。

【請求項6】 当該電極は更に、約20ミリボルト未満のポスト・ピーシング分極アーチファクトを提供する、請求項1記載の電極。

【請求項7】 前記微孔質カバーはポリマである、請求項1記載の電極。

【請求項8】 前記ポリマはフッ素ポリマである、請求項7記載の電極。

【請求項9】 前記フッ素ポリマは孔質ポリテトラフルオロエチレンである、請求項8記載の電極。

【請求項10】 前記微孔質カバーは約0.055mm未満の厚みを有する、請求項1記載の電極。

【請求項11】 前記微孔質カバーは約0.15mm未満の厚みを有する、請求項1記載の電極。

【請求項12】 前記微孔質カバーは約0.25mm未満の厚みを有する、請求項1記載の電極。

【請求項13】 当該電極は約5,000オームより大きなピーシング・インピーダンスを提供する、請求項1記載の電極。

【請求項14】 当該電極は約10,000オームより大きなペーシング・インピーダンスを提供する、請求項1記載の電極。

【請求項15】 前記微孔質カバーは生体内への植設に先立ちポリビニル・アルコールにより処理される、請求項1記載の電極。

【請求項16】 前記微孔質カバーは孔質ポリテトラフルオロエチレンから成る、請求項15記載の電極。

【請求項17】 刺激器と請求項1に記載の電極とを備えた刺激システム。

【請求項18】 前記微孔質カバーは、前記少なくとも一個の開孔をカバーする細胞排除層であって上記少なくとも一個の開孔内への細胞内方成長を実質的に防止する細胞排除層を備える、請求項1記載の電極。

【請求項19】 前記細胞排除層は孔質ポリテトラフルオロエチレンから成る、請求項18記載の電極。

【請求項20】 前記細胞排除層は細胞用内方成長層でカバーされる、請求項19記載の電極。

【請求項21】 前記細胞用内方成長層は孔質ポリテトラフルオロエチレンから成る、請求項20記載の電極。

【請求項22】 前記細胞排除層は細胞用内方成長層でカバーされる、請求項18記載の電極。

【請求項23】 前記細胞用内方成長層は孔質ポリテトラフルオロエチレンから成る、請求項22記載の電極。

【請求項24】 前記細胞用内方成長層および前記細胞排除層の厚みは約0.08mm未満である、請求項22記載の電極。

【請求項25】 前記細胞用内方成長層および前記細胞排除層の厚みは約0.15mm未満である、請求項22記載の電極。

【請求項26】 前記細胞用内方成長層および前記細胞排除層の厚みは約0.25mm未満である、請求項22記載の電極。

【請求項27】 前記少なくとも一個の開孔は複数の開孔から成る、請求項1記載の電極。

【請求項28】 前記微孔質カバーは前記少なくとも一個の開孔をカバーす

る細胞排除層を備える、請求項1記載の電極。

【請求項29】 a) 導電ポリマ材料と、

b) 当該実質的に電気絶縁性の材料を貫通する少なくとも一個の穿孔を有すると共に、上記導電ポリマ材料をカバーする実質的に電気絶縁性の材料と、
を備える多層化電極。

【請求項30】 前記少なくとも一個の穿孔は約0.09mm²未満の面積の開口を有する、請求項29記載の電極。

【請求項31】 前記導電ポリマ材料は炭素含有ポリマである、請求項29記載の電極。

【請求項32】 前記炭素含有ポリマはフッ素ポリマから成る、請求項31記載の電極。

【請求項33】 前記フッ素ポリマは孔質ポリテトラフルオロエチレンである、請求項32記載の電極。

【請求項34】 前記導電ポリマ材料は導電金属要素をカバーする、請求項29記載の電極。

【請求項35】 前記穿孔上には微孔質カバーが配備され、
上記微孔質カバーは生体内への植設に先立ちポリビニル・アルコールで処理される、請求項29記載の電極。

【請求項36】 前記少なくとも一個の穿孔は複数の穿孔から成る、請求項29記載の電極。

【請求項37】 a) 導電材料と、

b) 上記導電材料をカバーすると共に、細胞の内方成長を実質的に防止するに適したサイズの間隙空間を自身内に有する細胞排除用微孔質層と、

c) 上記細胞排除用微孔質層の相当の部分をカバーすると共に、細胞内方成長を許容するに適したサイズの間隙空間を自身内に有する細胞内方成長用微孔質層と、

を備える電極。

【請求項38】 a) 導電材料と、

b) 上記導電材料をカバーする実質的に電気絶縁性の材料の層であって、各々

が約0.09mm²以下の面積を有する複数の通孔を有する実質的に電気絶縁性の材料の層と、

を備える電極。

【請求項39】 前記実質的に電気絶縁性の材料の層上の微孔質カバーを有する、請求項38記載の電極。

【請求項40】 a) 導電材料と、

b) 上記導電材料をカバーする大表面積の導電材料の層と、

c) 上記大表面積の導電材料の層をカバーすると共に、自身を貫通する少なくとも一個の開孔を有する実質的に電気絶縁性の材料の層と、

d) 上記電気絶縁材料の層をカバーすると共に、細胞の内方成長を実質的に防止するに適したサイズの間隙空間を自身内に有する細胞排除用微孔質層と、

e) 上記細胞排除用微孔質層の相当の部分をカバーすると共に、細胞内方成長を許容するに適したサイズの間隙空間を自身内に有する細胞内方成長用微孔質層と、

を備える電極。

【請求項41】 前記大表面積の導電材料の層は導電性孔質ポリマから成る、請求項40記載の電極。

【請求項42】 前記導電性孔質ポリマは孔質ポリテトラフルオロエチレンである、請求項41記載の電極。

【請求項43】 前記実質的に電気絶縁性の材料の層はフッ化エチレン・プロピレンである、請求項40記載の電極。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の背景

発明の分野

本発明は植設可能な電極 (implantable electrodes) に関し、特に、心臓ペースング用導線の末端用電極に関する。

【0002】

関連技術の説明

ペースメーカー用の導線は、刺激されるべき心臓組織に対して心臓用ペースメーカーのパルス発生器を電氣的に接続すべく使用される。例えば静脈に挿入されて心臓キャビティ (heart cavity) 内に案内される心臓内タイプの導線はその末端において、心内膜に対して、又は、心臓の内側壁を形成する組織に対して接触すべく設計された電極先端を含む。ペースメーカーに接続されたこれらの導線は一般的に、心臓により生成された電気信号の検知と、ペースング刺激の提供との両者に対して使用される。

【0003】

心筋に対して供給される電気ペースング信号は、電極先端の近傍である興奮細胞を脱分極 (depolarize) するに十分な大きさとされねばならない。電極のサイズおよび形状、組織の導電率、ならびに、興奮細胞から電極先端を分離する距離は、刺激閾値 (stimulus threshold) を決定する要因である。これらの要因の多くは、主として電極の形状および材料組成により決定される。

【0004】

ペースメーカーの存続時間もしくはバッテリー寿命は、心筋を刺激する際に使用される電流消費量 (current drain) に部分的に依存する。この電流消費量は、プログラムされた電圧、パルス幅、ペースメーカーの刺激器の速度、および、パルス発生器に対して呈されるペースング・インピーダンス、により決定される。尚、ペースング・インピーダンスが大きいとペースメーカーを如何に再プログラムしてもペースメーカーの耐用寿命は改善されないことを銘記することは重

要である。

【0005】

而してペーシング・インピーダンスは、電極の巨視的表面積の関数である。ペーシング・インピーダンスは高くするのが最適であることから、最近の殆どのペーシング電極の設計態様は、刺激用電極の面積を減少すべく苦慮している。故に小径の電極は、心臓をペーシングするために必要な刺激電流を減少し、ペースメーカーの寿命を延ばす。しかし一定の設計態様では極めて小寸の尖端表面積を有する電極は問題となる、と言うのも、小寸の表面積もしくは先鋭な先端では、電極が心室壁を穿孔して心膜嚢(pericardial sack)への血液喪失に繋がる可能性を増大するからである。これに加え、小寸の尖端電極は植設角度に対して極めて敏感であり、また、心臓内壁の表面構造は極めて非均一であることから導線の微少移動が生ずると刺激閾値の顕著な変動性が示され得る。また、微少移動による刺激閾値への感度の故に、進出ブロック(exit block)もしくは心臓刺激が完全に無効となることも多い。

【0006】

また、面積が極めて小寸の電極は大きな分極アーチファクト信号を発生することも銘記すべきである。これらの電圧信号の歪みは非効率的である、と言うのも、それらは心臓組織の刺激からエネルギーを奪うからである。更に重要な点として、これらのアーチファクト信号は次続する心臓の活動をペースメーカーが検知する上での問題を引き起こし得る。このアーチファクトを減少するひとつの方法は、電極の巨視的表面積は固定して維持する一方で電極の微視的表面積を増加することである。この微視的表面積は、電極の表面上における全ての微視的亀裂、間隙および窪みの合計である。

【0007】

電極はまた、心臓の電氣的活動もしくは信号を検知する手段も提供せねばならない。心臓活動を効率的に検出する機能は、電極の検知インピーダンスに直接的に関連する。最適な検知は、検知用信号源インピーダンス(sensing source impedance)を低くした電極設計態様により行われる。故に、検知のためには巨視的表面積を大きくした電極が望ましい。

【0008】

ペーシング閾値もしくは刺激閾値は、心臓組織における収縮を開始する電圧パルスに必要とされるエネルギーの測定値である。刺激閾値は典型的には電極を植設 (implantation) した後において上昇する、と言うのも、電極先端と興奮心臓組織との間の間隔が増大するからである。これは、電極先端に対する典型的な異物／組織間の癒合反応であり、この癒合反応は電極先端の回りにおける線維性被膜 (fibrous capsule) の生成を含むものである。更に低い刺激閾値は、末端電極端部に孔質構造を備えた電極設計態様から得られた。最適な孔質構造であれば、初期の異物反応を最小化すると共に、ペースメーカーの導線先端電極に対する引き続く癒合反応を促進する。

【0009】

故に、現在の技術状況による電極の設計態様における相当の難題は、電極の表面積、形状および多孔率を最適化することである。大きなペーシング・インピーダンスは、巨視的表面積が小さい電極形状により最適に達成される。低い分極損失 (polarization loss) は、微視的表面積が大きい電極形状により最適に達成される。検知用信号源インピーダンスを低くするには、巨視的表面積が大きい電極形状が必要である。微少移動に対する感受性を低くするには、大きな巨視的表面積の電極形状が必要である。設計態様の結論は常に、相反する所望極値の妥協の産物である。最近のデバイスは、種々のタイプの表面被覆もしくは金属製表面強化材 (例えば酸化イリジウム) を利用する。この様に表面を変化させると、微視的表面積が増加する一方で電極の巨視的表面積は比較的に同一に維持される。この様に表面を拡張すると、所定の尖端形状に対する分極損失の減少は促進されるが、電極表面に関する設計態様のトレードオフの問題は完全には解決されない。

【0010】

Parsonnet 等による米国特許第3, 476, 116号で教示された電極尖端の設計態様は、流体充填キャビティを備えた電極尖端を利用する。このキャビティ内には、大きな表面積の電極が在る。上記流体充填キャビティは刺激されるべき組織から、小寸開孔を含む電気絶縁材料により絶縁される。この電極尖

端の設計態様は実際、分極損失を低下せしめる大きな電極表面積を有する。しかし、刺激されるべき組織は上記小寸開孔の故に極めて小さな表面積を知覚し、大きな尖端／組織間インピーダンスとなる。この設計態様は相応の短期間では良好に機能したが、長期間もしくは長期的（chronic）な性能は低下することが分かった。Parsonnetの設計態様の小寸開孔は、組織と該小寸開孔との間の界面を変化させる微少移動による導線の移動に対して極めて敏感であった。この開孔の移動は一定の患者では大きな刺激電圧閾値を引き起こすと共に、極端な場合では刺激を完全に不首尾とする電極全体の進出ブロックを引き起こした。

【0011】

改変されたParsonnet設計態様は、“低エネルギー消費の刺激用電極（Stimulating Electrode With Low Energy Consumption）”（医学および生物学技術 [Medical and Biological Engineering]、1973年9月、第659～660頁）と称された論文においてF. Hoffmannにより開示された。ここで提案された設計態様は、元のParsonnet設計態様に対して付加的な通孔もしくは開孔を加えるものであった。組織界面に対する尖端の感受性は実効的に減少されたが、一貫して安定な長期的ペーシング閾値は依然として得られなかった。

【0012】

Stokes等に対する米国特許第5,282,844号には、電極尖端の同様の設計態様が開示されている。低い分極損失を達成すべくStokes等は、Parsonnet等と同様に、電極を収納する流体充填キャビティの使用を教示している。また、此处でもParsonnet設計態様と同様に小寸開孔を備えたキャビティ鞘体（cavity sheath）を使用することで、低い刺激電圧閾値が達成される。刺激電圧の長期的上昇を克服すべく、上記Stokes設計態様は体液が充填されたキャビティ内にステロイド溶出デバイスを取り入れた。ステロイド溶出は、電極尖端／組織間界面における異物反応に対する反動を変化させ、低い長期的刺激電圧閾値に帰着する。

【0013】

米国特許第4, 011, 861号においてEngerは、孔質外側鞘体を備えた電気端子の使用を教示している。孔質の鞘体は、高い刺激電圧に帰着するであろう線維組織界面を生成すること無く、血管の到来(ingress)を助長する。しかし、多数の微細孔は電流損失の部位数を多くし、高電流密度の領域も無ければ刺激用ペーシング・インピーダンスの顕著な増加も無い。

【0014】

米国特許第4, 281, 669号においてMacGregorは、外側孔質ポリマ性カバーを取り入れて表面積を大きくした焼結金属製電極先端を教示している。微細孔によれば、先端において改善された組織内方成長構造(tissue ingrowth structure)が提供される。また、大きな表面積の焼結金属電極は低い分極損失を提供する。しかしEngerと同様に、MacGregorの多数の微細孔によれば、刺激のための高電流密度の領域が無い結果となる。

【0015】

Dahl等に対する米国特許第5, 090, 422号においては、電極鞘体が開示されている。Dahl等は、体液が含浸したときに導電的となる孔質ポリマ性鞘体の使用を教示している。Bushに対する米国特許第5, 609, 622号もまた、孔質ポリマ性鞘体を開示している。このポリマ性鞘体は、長期的植設の後における導線の除去を促進すべく組織付着を防止する目的で10ミクロン未満の微細孔サイズを有する。上記多孔質はまた、体液が上記鞘体に含浸するのを許容することにより、電気エネルギーが該鞘体を通過するのを許容するものでもある。Dahl等およびBushに開示された孔質ポリマ性鞘体によれば、電流損失の多数の部位が極めて小寸とはなるが、高電流密度の領域も無ければ刺激用ペーシング・インピーダンスの顕著な増加も無い。

【0016】

発明の要約

本発明は、一層以上の層によりカバーされた導電材料を有する多層化電極であって、大きなペーシング・インピーダンス、低い長期的刺激電圧閾値および小さ

なポスト・ペーシング分極アーチファクトを提供する多層化電極を提供する。詳細には、本発明は、当該実質的に電気絶縁性の材料の層を貫通する一個以上の大孔性 (macroporous) の穿孔 (もしくは開孔) を有する実質的に電気絶縁性の材料の層によりカバーされもしくは実質的にカバーされた導電材料と、上記穿孔上をカバーする微孔質カバーと、を備えた電極を提供する。上記少なくとも一個の巨視的穿孔は高電流密度経路を提供する一方、上記微孔質カバーは該カバーを電流が通るのを許容する導電的な体液を浸透可能である。好適には、上記微孔質カバーは上記少なくとも一個の穿孔内への組織内方成長も同時に防止する。

【0017】

好適実施例において上記微孔質層は、当該外側微孔質層の各微細孔内への組織の成長を許容することで該外側微孔質層への組織の付着を促進するに適した微細孔サイズを有する外側微孔質層と、細胞内方成長を制限または完全に防止するに適した小寸の微細孔を備えた細胞排除用内側層と、の形態の2層として提供される。両層ともに体液を浸透可能である。単一層もしくは2層の微孔質カバーのいずれかと共に使用され得る別の好適実施例において上記電極の上記導電材料は導電要素の形態であり、該導電要素は、該導電要素と導電的体液との間の電荷移動を増進すべく該導電要素の表面積を拡張 (enhance) する孔質金属、粉末金属、焼結金属もしくは他の任意の手段などの、大きな表面積を備える。上記導電材料の表面積を拡張する上記手段としては、上記導電材料の表面に対する1層以上の層の付加が挙げられる。

【0018】

これらの複数層は協働することにより、良好な生体適合性と、刺激されるべき組織に対する電極尖端の投錨と、引き続く各層内への細胞増殖の防止と、局所的な高電流密度を有する一箇所以上の刺激部位と、実効的に小寸の巨視的表面積を有する電極による大きなペーシング・インピーダンスと、低いポスト・ペーシング分極アーチファクトと、を提供し得る。

【0019】

本発明のこれらのおよび他の目的および利点は、添付図面および以下の詳細な

説明を参照すれば十分に理解かつ認識され得よう。

【0020】

図面の詳細な説明

本発明は、ステロイド溶出を使用すること無く約1,000オームより大きな長期的電極／組織間インピーダンス (chronic electrode to tissue impedance) を提供すると共に約5.0ボルト未満の長期的刺激電圧 (chronic stimulation voltage) を維持する層化尖端を備えた電極を提供する。好適実施例において本発明は、順番に、a) 組織付着を促進する外側層と、b) 導電性流体の通過を許容する一方で次続層への組織の内方成長を防止する第2細胞排除層と、c) 高電流密度経路を提供すべく選択され又は適合作成された穿孔、開孔もしくは貫通孔を備えた実質的に電気絶縁性の材料の第3層と、d) 大きな表面積の導電材料を含む第4層と、e) 大きな表面積を有する第5金属層と、を備えた多層化デバイスを提供する。“順番に～備えた”という表現は此処では、各層の特定の順序もしくは配置として定義されるが、付加的な中間層の使用を排除しない。故にたとえば、上記組織付着層はメッシュ材料により上記細胞排除層から物理的に分離されても良い。故に、この様にメッシュもしくは中間層を付加しても、上記組織付着層が上記細胞排除層と順番であることを排除しない。また此処では“カバー (cover)”という語句は、下側のもしくは内部の表面もしくは材料に対して少なくとも部分的に重なり、それを包囲し、被覆し、又は、カバーする表面もしくは材料として定義される。“順番に～備えた”という上記定義と同様に、内部表面もしくは内部材料は、カバーと、内部でカバーされた表面もしくは材料との間に任意の付加的な表面もしくは材料が存在しても、カバーされたものと見做される。カバーされたと見做す上で、内部表面もしくは材料がカバーと直接接触する必要は無い。たとえば、カバーされた表面とカバーとの間に中間層もしくは表面が存在しても良い。

【0021】

上記において概略的に記述された単極式ペーシング用導線は、末端的に配置された電極で終端する絶縁型植設可能電気ワイヤ (implantable in

sulated electrical wire) である。上記電流経路は、上記ペースング用導線電気ワイヤを通る電子流 (electronic flow) (電子の流れ) と見做される導通、および、血液および他の体液を通るイオン流 (イオンの流れ) と見做される導通の両者から成る。電子導通からイオン導通へと遷移するには、電極表面界面を介した電荷移動が必要である。故に上記電極の表面は、斯かる電荷移動が生ずる物理的領域もしくは界面 (interface) である。

【0022】

図1は、典型的な植設可能ペースング用導線2の平面図である。ペースング用導線2は、身体組織を刺激するペースング生成器もしくは刺激器3と末端電極6とを接続すべく配置構成された基端4を有する。植設可能導線2および刺激器3は刺激システムを構成する。

【0023】

図2は、末端電極6の長手断面図である。ベース電極18に対してはコイル状電気導体16が電氣的に接続される。コイル状電気導体16は、外側鞘体8内に収納される。好適実施例において電氣的絶縁は、たとえばエチレン-テトラフルオロエチレン (ETFE) などの電気絶縁被覆17によりコイル状ワイヤ16を被覆することで達成される。最末端において外側鞘体8は、投錨用尖叉20を取り入れた投錨用尖叉要素10によりカバーされる。外側鞘体8は、接着剤12によりベース電極18に取付けられる。末端電極アセンブリ14の複数層をベース電極18に取付けるべく、同一の接着剤12が使用される。外側鞘体8は、たとえばポリウレタン、シリコン、又は、好適実施例においては孔質のポリテトラフルオロエチレンなどの任意の適切な生体適合材料で作製され得る。接着剤12は、シリコン、又は、好適実施例においてはフッ化エチレン・プロピレン (FEP) などの任意の適切な生体適合材料とされ得る。適切な形態のFEPは、Korton FEPフルオロポリマ・フィルムとしてニュージャージー州、WayneのNorton Performance Plasticsから入手可能である。ベース電極18は接着剤12の付着を強化すべく、隆起部、逆棘、溝もしくは適切な外側粗面の仕上げを有し得る。同様に末端電極アセンブリ14の

複数層は、ベース電極取付領域22に対する層における接着強度を増大すべく、適切に粗面化された表面で構成され得る。

【0024】

図2に更に示される如く上記ベース電極の上記末端電極は、電荷移動を更に効率的とすべく、粉末化もしくは焼結金属被覆または他の孔質もしくは粗面化金属などの大表面積被覆32の形態の手段を備え得る。ベース電極18の末端電極尖端の大表面積被覆32は、実質的に電気絶縁性の材料の穿孔薄寸材の形態のカバー36によりカバーされる。実質的に電気絶縁性の材料57により囲繞された少なくとも一個の穿孔もしくは開孔52を備える穿孔層36は、導電性体液に対して浸透性の微孔質層26によりカバーされる。開孔52は、穿孔層36を貫通する局所的な高電流密度経路を提供する。

【0025】

穿孔層36は外側微孔質層26により単純に捕捉もしくは収容され得ることから、穿孔層36は必ずしもベース電極18に直接的に接着(bond)される必要は無い。上記末端電極尖端アセンブリの複数層は、斯かる様式で包含され得る。

【0026】

図2Aの長手断面図、および、図3の拡大長手断面図に更に詳細に示されるのは複数層末端電極アセンブリ14であり、ベース電極18の導電材料は、焼結金属32から成る被覆と、炭素充填ePTFE34から成る付加的層とにより表面積が増大されている。このアセンブリは少なくとも一個の貫通穿孔を有する実質的に電気絶縁性の材料から成る層36によりカバーされる一方、該層36は体液を浸透可能な微孔質層38および40によりカバーされ、層38は細胞排除層であり且つ層40は細胞用内方成長層である。

【0027】

上述の如く、ベース金属電極18は好適には大表面積焼結金属32で被覆された外側の選択的表面を有する。ベース金属電極18は、任意の適切な生体適合導電材料、または、90%/10%Pt/Irなどの導電金属要素から作製され得る。大表面積焼結金属32は、適切な大表面積(high surface a

rea) を有する任意の導電性生体適合材料から構成され得る。典型的な焼結材料32としては、習用の手段でベース電極18上に被覆された、約20~50ミクロンの直径を有する90%/10%Pt/Ir合金の微小球が挙げられる。大表面積被覆32の近傍には導電材料もしくは炭素含有ポリマ(carbonized polymer)が在り、好適実施例においてこれは炭素充填ePTFE層34である。故に層34は、導電ポリマ材料から成る。この炭素充填ePTFE層34は、上記コイル状導体における電子電流(electron current flow)が体液のイオン電流(ionic current flow)へと変換するのを増進する。その高効率、は、体液と接触する炭素充填ePTFEの大きな微視的 surface 面積の結果である。この炭素充填層もしくは材料はMortimerに対する米国特許第5,560,986号に従い生成されるが、該米国特許第5,560,986号は言及したことにより本明細書中に援用する。好適実施例においてこの炭素充填材料は上記特許の例#1に従い生成されるが、次の点は除く: 1) テープは加熱ローラを通し、0.28mmではなく0.14mmにカレンダー加工され、2) テープは2.5~1の延伸膨張比にて縦方向において2度ではなく1度だけ延伸され、3) 延伸膨張されたテープは次に、圧縮されるのではなく非圧縮とされた。ベース電極用焼結金属被覆32の大表面積と組合された炭素充填層34の大表面積は、低い電流密度および低い分極損失に帰着する。

【0028】

図3に示された如く、第3層もしくはカバー36は導電ポリマ材料もしくは炭素充填ePTFE層34をカバーする。第3層36は、任意の適切な生体適合性で実質的に電気絶縁性の材料から作製されると共に、自身を貫通する少なくとも一個の開孔52を備えている。好適実施例において層36は、穿孔もしくは開孔の特定の配列もしくはパターンを形成する複数の貫通孔を備えたFEPである。この第3層36は、上記穿孔により提供される電流経路を除き、炭素充填ePTFE層34をカバーして該層34を身体から電氣的に絶縁する。正確な穿孔パターンは、高電流密度および高電極ペーシング・インピーダンスの局所的領域に帰着すべく設計される。この電氣的絶縁層もしくはカバーの構造に関する特定詳細

は、引き続き節で開示される。重要な点として、この層の電気絶縁材料は略々理想的なもしくは高抵抗の材料に制限されるものでなく、実質的に電気絶縁性の材料から形成され得る。此処で実質的に電気絶縁性の材料とは、完全に湿潤されたときに、穿孔を備えた場合よりも穿孔を備えない方が少なくとも約20倍大きい電気抵抗を有する材料もしくは層として定義される。故に、穿孔の目的は、非穿孔部位における電流密度と比較して穿孔部位における電流密度が高くもしくは大きな局所的領域を達成することである。此処で開孔 (a p e r t u r e) とは、導電要素をカバーする実質的に電気絶縁性の材料の層の厚みを通る (すなわち貫通する) ことによりその該開孔の局所的部位における高電流密度に帰着する通孔 (h o l e)、穿孔 (p e r f o r a t i o n) もしくは孔質領域 (p o r o u s a r e a) として定義される。

【0029】

本発明の第4層もしくはカバーは細胞排除層38の役割を果たす。好適実施例において細胞排除層38は、各内側層への細胞貫通を防止すべく設計された特定の微細構造を有するe P T F Eから形成される。各内側層への細胞内方成長は、電気的性能を低下する可能的悪影響をもたらす。好適実施例において上記細胞排除層もしくはカバーは、結節点が基本的に小繊維接合点として示される実質的な小繊維から成るポリテトラフルオロエチレン製の薄寸で高強度の延伸不織織物から成る。この層は約3.0ミクロン未満の平均小繊維長さ (m e a n f i b r i l l e n g t h) を有するが、好適範囲は約1.0ミクロン未満であり、更に好適には約0.05乃至0.4ミクロンである。好適実施例において上記材料の厚みは、約1ミクロン乃至約25ミクロンである。

【0030】

第5層すなわちカバー40は、細胞の内方成長もしくは付着を助長することにより電極尖端の投錨を促進し、一貫した長期的電気特性を確かなものとすべく配置構成される。好適実施例においてこの細胞用内方成長層もしくはカバー40は、細胞の貫通を助長すべく設計された特定微細構造を有するe P T F Eから形成される。好適には、細胞排除層38の材料および細胞用内方成長層40の材料は、各々が異なる多孔性を有する孔質ポリテトラフルオロエチレン材料の少なくとも

も2層の積層物である。そのプロセスは以下において記述されるが、これらの2枚の膜層を積層することにより、引き続き処理の間における薄寸膜の取り扱いが促進される。故に電極の性能に関して積層プロセスは重要とは思われないので、不要と思われる場合には省略され得る。

【0031】

図3Aは図3の断面と同様の様式により、発明性のある電極尖端の代替実施例の詳細断面を示しているが、少なくとも一個の開孔を備えた層36は、(好適には細胞内方成長の防止を意図する)微孔質層26と組合される。これは種々の手法で達成され得るが、結果は、完全に開口されるのではなく微孔質とされた各開孔53を備えた層39であって、微孔質領域の微細孔サイズが細胞内方成長を排除すべく好適に十分に小寸であるという層39である。各開孔53は、実質的に電気絶縁性の材料57により囲繞される。次に層39は好適には、微孔質の細胞用内方成長層である付加的なカバー層40を備える。層39は、ベース電極18、好適な焼結金属被覆32および好適な導電性のe P T F E層34上に配備される。

【0032】

層39は種々の手法で作成され得る。ひとつの方法は、開孔53に適した所望の平均小繊維長さを有する微孔質e P T F Eの薄寸材を選択すると共に、開孔53を囲繞する領域57がもはや孔質で無くなるまで圧力を掛けて領域57を圧縮強化することである。その結果、領域57は開孔領域53と比較して厚みが減少するが、この厚み減少はこの層の機能に関しては問題にならないと予測される。孔質のe P T F Eを圧縮強化して選択的な非孔質領域を提供することは、S c a n t l e b u r y等に対する米国特許第5, 032, 445号により教示される。代替的に非孔質領域57は、医療等級のシリコーン接着剤などの適切な充填材でe P T F Eの孔質薄寸材の間隙空間を充填する一方で開孔領域53は充填せずに依然として微孔質として残すことで作成され得るものであり；代替的にこの領域57は、シリコーン材料などの非孔質密閉剤の被覆を備え得る。これらの全ての方法によれば、開孔53は高電流密度の局所的領域を提供し得る。

【0033】

細胞用内方成長層40を含む積層物もしくはカバーの部分は、Goreに対する米国特許第3,953,566号および米国特許第4,187,390号の教示に従い作成されると共に、小繊維により相互接続された結節点の微細構造を有する孔質の延伸膨張ポリテトラフルオロエチレン材料(ePTFE)であるが、両特許は言及したことにより本明細書中に援用される。これらの特許は、所定範囲の(多孔率に反比例する)密度および微細孔サイズでePTFEが製造され得ることを教示している。ePTFEに関する微細孔サイズは最も一般的には、材料の小繊維の平均長さ、または、更に便宜的には近傍結節点同士の間平均距離を指す平均小繊維長さに関して特徴付けられる。上記細胞用内方成長層として使用されるePTFE材料は、約3.0ミクロンより大きな、好適には約50ミクロンより大きな平均小繊維長さを有する。上記材料の厚みは、約10ミクロン乃至約1,000ミクロン、好適には約40~60ミクロンの範囲である。

【0034】

平均小繊維長さは米国特許第5,747,128号の第6欄、第19~37行に教示された如く測定される。当業者であれば平均小繊維長さは、ePTFEサンプルをSEM顕微鏡写真で視覚検査することで殆どの目的に対して適切な精度で評価し得よう。

【0035】

上記積層物もしくはカバーの細胞排除層38を作成する好適方法は、“孔質PTFE膜およびその製造方法”と称された米国特許第5,476,589号においてBacinoにより教示された方法の一部を利用するが、該特許もまた言及したことにより本明細書中に援用される。Bacinoの方法においては、適切なポリテトラフルオロエチレン材料が選択されて微粉末ポリテトラフルオロエチレンの凝集分散物(coagulated dispersion)として調製された後、凝集分散粉末は好適には(Exxon社により作成された)Isopar Kの如き無臭ミネラル・スピリットなどの押出用炭化水素助剤により潤滑される。潤滑された粉末は円筒状に圧縮されると共に、ラム押出機により押し出されてテープを形成する。2層以上のテープが相互に積層され、2個のローラ間で圧縮され得る。単一のもしくは複数のテープは各ローラ間で圧縮されて例えば

0.127～1.016mm (5～40ミル (mil)) などとされる。湿潤されたテープは、元の幅の1.5～5倍へと横手方向に延伸される。上記押出助剤は、加熱により発散される。乾燥されたテープは次に、327℃のポリマ融点未満の温度に加熱された空間内において各ローラ・バンク間で長手方向に延伸膨張もしくは延伸される。長手方向の延伸膨張は、ローラの第1バンクに対する第2バンクの速度の比率が10:1～100:1、好適には35:1となる如きものである。長手方向の延伸膨張は、第3組のローラを利用して、1:1より大きく1.5:1未満の比率で反復される。

【0036】

長手方向の延伸膨張の後、テープは327℃未満の温度にて、元の押出しの入力幅の少なくとも1.5倍、好適には6～15倍で横手方向に延伸膨張される一方、上記膜の長手方向の収縮は抑制される。依然として拘束され乍ら、上記膜は好適には327℃のポリマ融点以上に加熱されてから冷却される。

【0037】

これらの異なる孔質のポリテトラフルオロエチレン材料（細胞用内方成長層および細胞排除層）の積層は、上述のBacinoの方法の幾つかの段階を組合せることで実施される。積層を実施するために上記細胞用内方成長材料は、第2および第3の組のローラ間でBacinoの方法の材料と接合されると共に1:1より大きく1.5:1より小さな延伸膨張比率を有する上記の第2の長手方向の延伸膨張の間において長手方向に延伸膨張される。積層物の厚みは55ミクロン未満とされ得る。

【0038】

次に、長手方向の延伸膨張の後で上記積層物もしくはカバーは、元の積層物の入力幅の少なくとも1.5倍で好適には6～15倍へと327℃未満の温度で横手方向に延伸膨張される一方、積層物の長手方向および横手方向の収縮は抑制される。依然として拘束されたまま、上記積層物は好適には327℃のポリマ融点以上に加熱されてから冷却される。

【0039】

図2乃至図3で穿孔された実質的に電気絶縁性の層36の構成は、図4Aから

更に詳細に記述される。図4Aに示された如く上記実質的に電気絶縁性の材料の初期の薄寸材50は好適実施例においては（不図示の）レーザ切断固定装置上に位置決めされる。実質的に絶縁性の層50は次に、実質的に電気絶縁性の材料57により囲繞された一連の通孔（開孔）52が穿孔される。最初の薄寸材50は、周縁部54により包含もしくは画成された概略的電極表面積を有する。この周縁部54は、焼結金属層32（図3）の巨視的表面積の全体をカバーする初期最大表面積もしくは機械的接触領域55（周縁部54内の全領域）を画成する。引き続き図6に見られる電極アセンブリに対する層50の取付けを提供すべく、周縁部54の外側には十分な材料58が配備されねばならない。好適実施例において各通孔52は、実質的に同様の通孔領域56を有する。薄寸材50に各通孔を切り抜いた後、典型的な通孔領域56と通孔52の個数との積と、機械的接触領域55との比率は、好適には0.40未満である。この比率は穿孔比率と称される。本発明のデバイスは、（円形開孔に対する約0.1mm～0.34mmの直径に対応する）約0.008～0.09mm²、好適には0.015～0.07mm²の範囲の典型的な通孔、開孔もしくは穿孔領域56を有する。本発明のデバイスは、（少なくとも3個の開孔は、開孔の“複数性”を表す）3～30個、好適には5～18個の範囲の穿孔もしくは開孔52の好適個数を有する。平坦もしくは平面状態において絶縁薄寸材50を穿孔することにより、正確な通孔面積、通孔間隔および通孔パターンを有する極めて正確な通孔が切り抜かれ得る。これらの高い切抜精度は、上記絶縁層が図2のアセンブリ14により示された如き最終的な半球形状では達成するのが困難である。これに加え、切抜プロセスに晒されるのは上記絶縁層だけなので、上記末端電極尖端の他の内側層および外側層は穿孔切抜操作により影響もしくは阻害されない。

【0040】

末端電極への組立てに続き、穿孔された実質的に電氣的絶縁性の層36は、この層なしで同様に構築された電極のペーシング・インピーダンスと比較して相当に大きなペーシング・インピーダンスを有する電極に帰着することを銘記するのは重要である。これは、上記で定義された如く電流刺激に対する実効面積を相当に減少する穿孔比率の結果である。特定の穿孔は、高電流密度および高電極ペー

シング・インピーダンスの局所的領域に帰着すべく設計される。本発明のデバイスは、約1,000オームから約10,000オーム以上に互るペーシング・インピーダンスに帰着する穿孔もしくは開孔を有する。重要な点として、この高ペーシング・インピーダンスは大きな機械的接触領域55を依然として維持し乍ら達成される。大きな機械的接触領域55は、刺激閾値に対する導線載置および微小移動の影響を最小化すべく作用する。大きな機械的接触領域55によれば、ペーシング刺激の間に分極アーチファクトを最小化する大きな表面積も可能とされる。本発明のデバイスは、約0.5～10mm²、好適には約1.5～5.0mm²の範囲に互る機械的接触領域を有し得る。

【0041】

好適実施例を示す図4Bの端面図および図4Cの関連側面図に示された如く、末端電極先端アセンブリ14は上記電氣的絶縁層に6個の穿孔もしくは通孔52を有し、全ての6個の穿孔が端面図で視認可能である。長手軸心51に直交して視認された場合に各通孔は、半球先端の頂部および最広幅寸法の領域に向けて下方に向けて配置されていると見做され得る。他の実施例としては、たとえば図4Dおよび図4Eに示された如く11個という別の個数の穿孔52、および、図4Fおよび図4Gに示された如き非円形性の通孔が挙げられる。必須では無いが好適には、上記通孔のパターンは径方向に対称的であると共に長手軸心51の中心と略々整列されることを銘記されたい。

【0042】

図5および図6には、好適な組立方法が示されている。図5に示された如く細胞用内方成長層40および取付けられた細胞排除層38は、組立用固定装置60上に位置せしめられる。次に、穿孔された実質的に電氣絶縁性の層36が細胞排除層38上に位置決めされる。3重の層36、38および40は次に、電氣的絶縁層36を溶融して接着領域62を形成することにより、外側周縁部の回りで相互に結合される。好適な炭素充填ePTFE層34である導電材料は、レーザにより所定サイズに切断されてから、電氣的絶縁層36上に位置せしめられる。次に焼結金属被覆32を備えたベース電極18は4重の層34、36、38および40上に位置せしめられると共に、軸心61に沿って組立用固定装置60を通し

て押圧される。図6に示された如く、細胞用内方成長層40、細胞排除層38および電氣的絶縁層36はベース電極18の焼結金属32部分上を且つ該焼結金属32部分を越えて延伸する。これらの3重の層36、38および40は次に、該3重の層36、38および40およびベース電極18の回りにPTFE縫合糸64(W. L. Gore and Associates、Flagstaff、アリゾナ州)を巻回することでベース電極18に固定される。

【0043】

上記アセンブリは次に、取付領域22において電氣的絶縁層36を圧縮し且つ加熱接着する(不図示の)4顎加熱圧縮ダイ上に位置せしめられる。3重の層36、38および40は次に軸心67の回りで切り揃えられる。故に導電材料18および選択的な炭素充填PTFE層34は、一層以上の層もしくはカバー36、38もしくは40によりカバーされる。選択的に、上記高温用縫合糸(もしくはワイヤ)64が除去されてから、各層は軸心66の回りで切り揃えられる。図2Aおよび図6を参照すると、接着剤もしくは付加的な熱可塑性接着材料12は、取付領域22上で3重の層36、38および40の間に、且つ、ベース電極18の露出部分上に載置される。次に、ベース電極18上および3重の層36、38および40上には外側ポリマ性スリーブ8が位置せしめられると共に、(不図示の)4顎加熱圧縮ダイ内に載置され、且つ、接着剤もしくは接着用熱可塑性プラスチック12が取付領域22内で溶融されることにより外側ポリマ性スリーブ8を上記ベース電極に接着する。図6に示された如く、外側の3重の層36、38および40は厚み70を有する。好適実施例においてこれらの3層の厚み70は0.08mm未満である。他の実施例において厚み70は0.09mm未満、0.1mm未満、0.15mm未満、または0.25mm未満とされ得る。好適実施例において上記細胞用内方成長カバーと組合された上記細胞排除カバーの厚みは、約55ミクロン未満である。

【0044】

植設の後、上記孔質ポリマ層は体液で充填される。体液のイオン導電率は、ペーシング刺激および心臓検知機能に対する電気経路の一部となる。好適実施例において上記ポリマは、体液との接触時に上記導線が自動的にもしくは迅速に湿潤

される如く所定プロセスで処理された延伸膨張P T F E構造である。上記電極が自動的にもしくは迅速に湿潤するのを許容する好適なプロセスとしては、デユコセイトソディウム (d u c o s a t e s o d i u m (D S S)) もしくはポリビニル・アルコール (P V A) などの化学物質の塗付が挙げられる。

【0045】

実験結果は、本発明に従い構築された電極を長期的にイヌ科動物 (c a n i n e a n i m a l) で研究して得られた。斯かる実験のひとつにおいて刺激用末端電極は図3に示された如く構築され、P t / I r 合金のベース電極18、ベース電極要素32上に被覆された焼結P t / I r 金属微小球被覆、K e t j e n 黒色炭素充填e P T F E 導電ポリマ層要素34、240ミクロンの呼び直径の5個の穿孔を備えたF E P 層36、および、細胞排除および細胞用内方成長のためのe P T F E 積層要素38および40を備えていた。上記電極は図5および図6に詳細に示された如く構築された。検査に先立ち、植設の直後に体液により微孔質のポリテトラフルオロエチレンが直ちに湿潤されるのを助力すべく、上記電極はP V A の溶液で処理された。これは、e P T F E でカバーされた電極先端をイソプロピル・アルコールに浸漬し、次に2%のP V A / 水溶液に浸漬することで達成された。次に上記電極は、上記P V A を架橋すべく2%グルテルアルデヒド/1%塩酸溶液に浸漬され、更に無菌水で電極先端を洗浄して過剰P V A を除去した。

【0046】

イヌの右心室尖 (r i g h t v e n t r i c u l a r a p e x) に深く植設された時点でM e d t r o n i c M o d e l 5311B ペーシング・システム分析器により収集された正確なデータは、(0.5ミリ秒のパルス幅で) 0.2ボルトのペーシング電圧閾値と1,373オームのペーシング・インピーダンスを示した。電氣的性能のデータは、90日間の研究に互り間欠的に収集された。全てのデータ収集の間、0.5ミリ秒のパルス幅で測定された刺激電圧は常に1ボルト未満であり、且つ、ペーシング・インピーダンスは常に1,300オームより大きかった。90日目で、長期的刺激電圧は0.6ボルトであり、ペーシング・インピーダンスは1,515オームであった。図7には、植設後35日

における代表的な強度存続時間閾値データが示されている。植設後35日で測定されたペーシング・インピーダンスは、1,852オームであった。

【0047】

試験管内での塩水モデルにおけるペーシング・インピーダンスを決定する方法は、能動植設可能医療デバイスに関する規格書類CEN/CENELEC統合作業グループ(CEN/CLC JWG AIMD)欧州規格草案prEN45502、第2部、第6.2.1.3節の“単極ペーシング・インピーダンスの決定”(standards document CEN/CENELEC Joint Working Group on Active Implantable Medical Devices (CEN/CLO JWG AIMO) Draft European Standard prEN 45502, part 2, section 6.2.1.3, "Determination of the unipolar pacing impedance")に十分に記述されている。要約すると、上記導線および基準電極(indifferent electrode)が塩水のビーカ内に挿入されると共に、4.0ボルトの振幅および0.5ミリ秒のパルス存続時間に設定された信号生成器に接続される。ペーシング・インピーダンスは、ペーシング・インパルスの間における電圧波形の積分を測定すると共に、該積分を、ペーシング・インパルスの間における電流の積分で除算して演算される。上記電流は、直列の10オーム抵抗器に対する電圧により測定される。電極のペーシング・インピーダンスを決定する上では、3～5本の異なる導線のペーシング・インピーダンスを平均するのが有用なことが多い。

【0048】

上記の欧州規格草案はペーシング・インピーダンスを決定する2通りの検査方法を定義しており、ひとつは単極形状に対するものであり、他方は二極配置構成の導線もしくは電極に対するものである。任意の電極のペーシング・インピーダンスは、第2基準電極を使用した単極式検査により決定されねばならない。故に本発明の各実施例を取り入れた任意のタイプの電極に関してペーシング・インピーダンスは、基準電極とともに単極式検査を使用して導出された単一の特定電極

に対して計算されたインピーダンス値として定義される。多重チャネルもしくは多重導体導線に対しては、考察の対象となる電極のみが単極式検査を使用して検査される。上記欧州規格草案の内で該当する節は次の如くである：

6. 2. 1. 1 導線導体の抵抗 (R_c) および導線ペーシング・インピーダンス (Z_p) の測定

6. 2. 1. 1 検査条件

検査に使用される機器（オシロスコープ、抵抗計、電気抵抗器）の精度は2%より良好でなければならない。身体の導電率は検査の間に $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ の温度にて $0.9\text{ g}/1 \pm 0.5\%$ の塩水溶液によりシミュレートされる。導線は、再使用不能のパックから無菌的に取出すものとする。孔質構造を備えた導線の表面は完全に乾燥されてはならない。

6. 2. 1. 2 導線導体の抵抗 (R_c) の決定

導線導体の抵抗 (R_c) は、導線コネクタと電極との間に抵抗計を適用して測定される。

6. 2. 1. 3 単極導線ペーシング・インピーダンス (Z_p) の決定

【0049】

導線ペーシング・インピーダンスは、6. 2. 1. 1 項で特定された塩水溶液が充填されたビーカ内に導線を挿入して決定されることから、電極先端はそのビーカの略々中心に載置される（図118参照）。上記ペーシング・システムの基準電極は、図118に従い載置された2枚のチタン製金属プレートによりシミュレートされる。上記ビーカおよび各プレートの寸法は、図118に示されたものに比例して大きく選択され得るが、小さくはできない。上側プレートに切込まれた各通孔は、合計表面積を10%以上減少してはならない。

【0050】

上記導線と両プレートにより形成される並列回路は、 $0.5\text{ ms} \pm 0.05\text{ ms}$ の存続時間および $4\text{ V} \pm 0.1\text{ V}$ の振幅のパルスを生じ出すべく調節された検査信号生成器に接続される。電流 I は、 $10\text{ オーム} \pm 2\%$ 抵抗器に互る電圧低下を測定することで決定される。電圧および電流の平均値は、以下の式を適用して導線ペーシング・インピーダンスを決定すべく使用される：

【0051】

$$Z_{UNI} = \frac{\int U dt}{\int I dt} = 10 \Omega * \frac{\int U_1 dt}{\int U_2 dt}$$

【0052】

上記欧州規格草案で参照された図118は、本明細書中では図8に示されている。図8は、単極導線に適用される上記欧州規格草案の図118を示している。図8に示された如く、オシロスコープ100は2つのチャンネルU1 102およびチャンネルU2 104を有する。検査信号生成器106は、振幅110およびパルス持続時間112を有する出力波形108を生成する。パルス振幅110は4.0ボルト±0.1ボルトであり、且つ、パルス持続時間112は0.5ms±0.05msである。電極尖端114は、塩水溶液118が充填されたビーカ116の略々中心に載置される。ビーカ116内には、頂部プレート120および底部プレート122の二枚のチタン・プレートがある。上記頂部プレートは少なくとも40mmの幅124を有し、上記底部プレートは50mmの幅126を有する。2枚のプレート120および122は、60mmの垂直離間距離128を有する。抵抗器130は、10オーム±2%の値を有する。

【0053】

ポスト・ペーシング分極アーチファクトを決定する方法は、上述におけるのと同じの設定に従う（欧州規格草案 p r E N 4 5 5 0 2、第2部、第6.2.1.3節）。ポスト・ペーシング・アーチファクトはオシロスコープにより測定される。測定は、ペーシング・パルスに続き、且つ、4.0ボルトおよび0.5ミリ秒のパルス持続時間に設定された信号生成器により、30ミリ秒に亙り行われた。この測定に使用され得るひとつの該当信号生成器は、Med t r o n i c M o d e l 5 3 1 1 B ペーシング・システム分析器である。この信号生成器は、ペースメーカーにより典型的に生成される電圧波形をペーシング刺激の間および直後の両者において擬態する。ポスト・ペーシング分極アーチファクトを測定すると、ペーシング刺激の直後の残存電圧が決定される。大きな分極アーチファクト測定値を有する電極は、効率が低く、且つ、分極アーチファクト測定値の小さな

電極と比較して、次続心臓活動を検知する上でペースメーカーの問題を呈し得る。電極のポスト分極アーチファクトを決定する上では3～5本の異なる導線のポスト分極アーチファクトを平均することが有用なことが多い。本発明のデバイスは典型的には、20ミリボルト未満のポスト・ペーシング分極アーチファクト電圧を有する。

【0054】

生体内長期的刺激電圧は、ペーシング刺激生成器を0.5ミリ秒のパルス存続時間および大きなパルス振幅に設定することにより決定される。生体内閾値電圧は、臨床的対象者もしくは動物モデル（好適にはイヌ）のいずれかで決定され得る。導線の位置は理想的には右心室尖内の深部であり、且つ、正確な位置と導線移動の両者を確認すべく蛍光透視画像が使用され得る。このタイプの治療では公知の錯綜状態である導線移動の状況は、電極の閾値性能を決定する上で排除される。ペーシングが心臓を捕捉したことの決定に続き、刺激振幅は緩やかに減少する。（表面ECGモニタを使用した心拍の低下およびQRS形態の変化により検出された如く）心筋捕捉が不首尾な場合には、一貫捕捉（consistent capture）を維持した最後の電圧が書き留められる。一貫捕捉とは、5秒以上の期間に対して略々100%捕捉されたペース化鼓動を維持した電圧レベルである。この電圧は、上記電圧閾値として定義されると共に、もし電極が30日以上存続期間に互に植設されているならば上記長期的電圧閾値である。生体内閾値電圧を決定する上では、3～5本の異なる導線の生体内閾値電圧を平均することが有用なことが多い。

【0055】

当業者であれば、本発明は選択された身体組織を刺激すべくパルス発生器を利用する種々の植設可能な医療デバイスに適用可能であることは明らかであろうが、本発明およびその背景は基本的に、心臓に対して正確な刺激パルスを提供すべく使用される心臓用ペースメーカーの特定例に関して記述された。また、本発明は単極電極として記述されたが、二極電極導線、または、環状もしくは平坦形状の任意の刺激用もしくは検知用電極デバイスに対する適用などの他の実施例が可能である。添付の請求の範囲は、本明細書中に記述された一切の特定例もしくは実

施例に対して限定することを意図していない。

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、本発明のペーシング用導線／刺激システムの全体図である。

【図2】

図2は、本発明の多層化末端電極の長手断面図である。

【図2A】

図2Aは、付加的層を有する図2の好適実施例を記述する長手断面図である。

【図3】

図3は、本発明の末端側尖端の多層配列の詳細断面図である。

【図3A】

図3Aは、本発明の末端側尖端の代替実施例における層配列の詳細断面図である。

【図4A】

図4Aは、少なくとも一個の貫通開孔を有する上記末端電極の第3の穿孔層の斜視図である。

【図4B】

図4Bは、電氣的絶縁層における種々の通孔もしくは穿孔パターンの端面図である。

【図4C】

図4Cは、電氣的絶縁層における種々の通孔もしくは穿孔パターンの側面図である。

【図4D】

図4Dは、電氣的絶縁層における種々の通孔もしくは穿孔パターンの端面図である。

【図4E】

図4Eは、電氣的絶縁層における種々の通孔もしくは穿孔パターンの側面図である。

【図4F】

図4 Fは、電氣的絶縁層における種々の通孔もしくは穿孔パターンの端面図である。

【図4 G】

図4 Gは、電氣的絶縁層における種々の通孔もしくは穿孔パターンの側面図である。

【図5】

図5は、上記多層式末端電極を組立てる方法を記述する断面図である。

【図6】

図6は、上記多層式末端電極を組立てる方法を記述する断面図である。

【図7】

図7は、植設後35日における閾値電圧とパルス幅との間の関係を示すグラフである。

【図8】

図8は、電極インピーダンスとポスト・ペーシング分極アーチファクトとを決定すべく使用される検査装置の概略図である。

【図1】

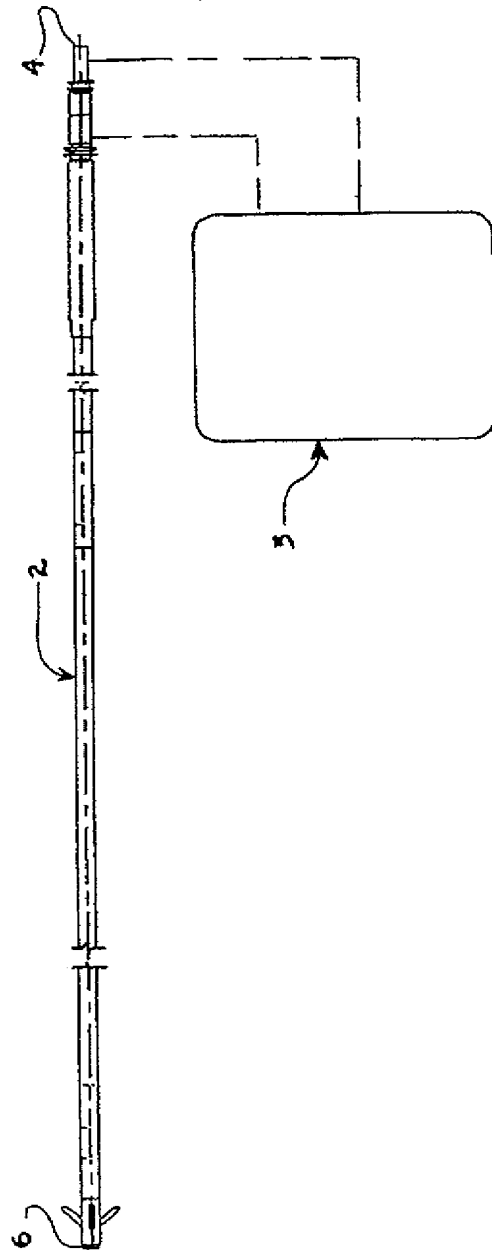
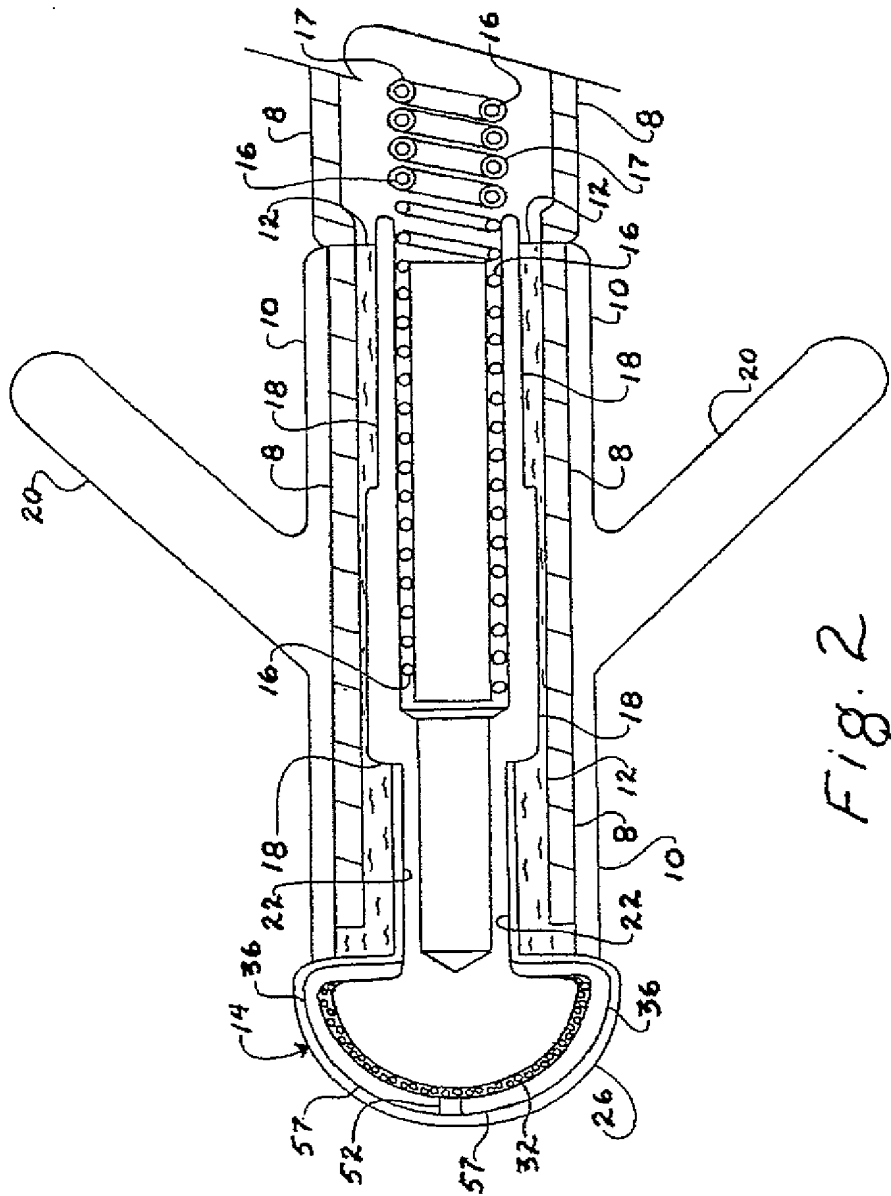
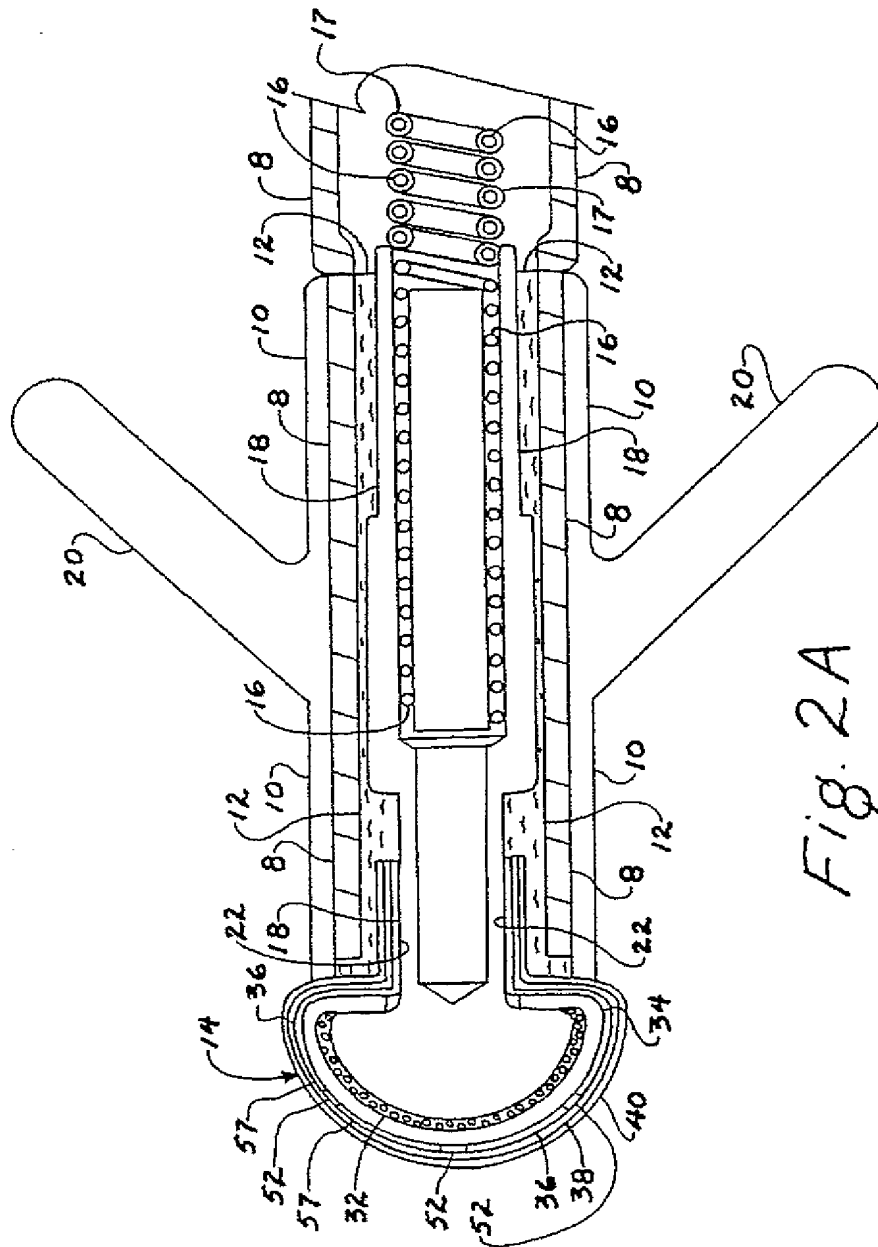


Fig. 1

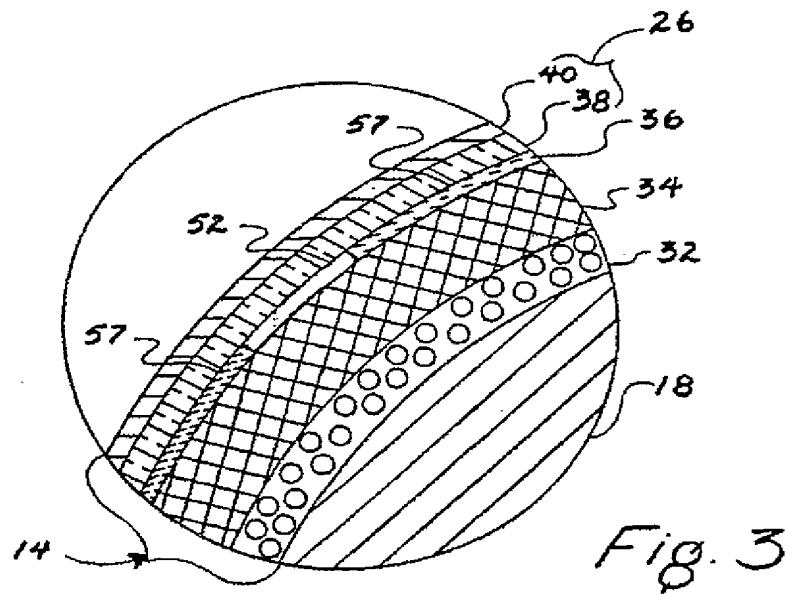
【図2】



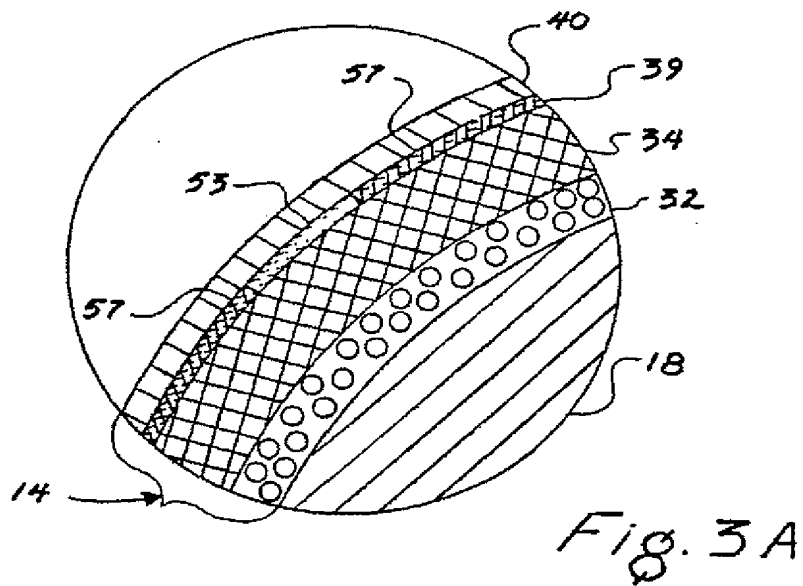
【図2A】



【図3】



【図3A】



【図4A】

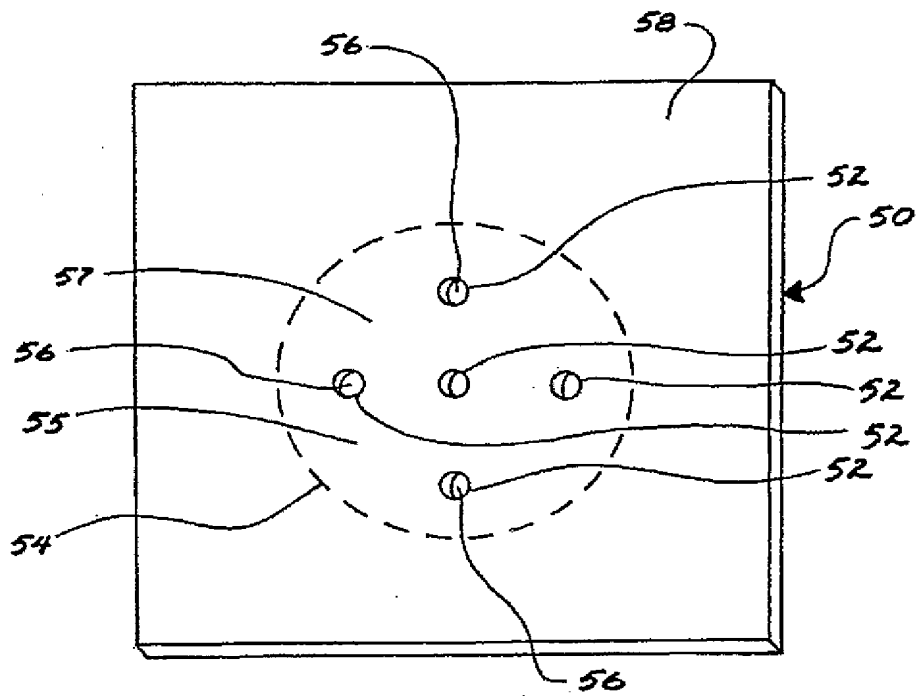


Fig. 4A

【図4B】

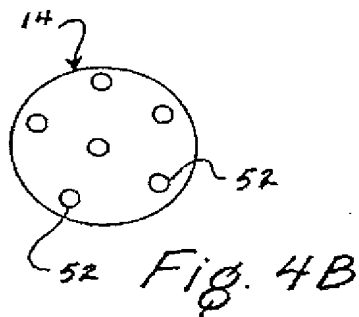
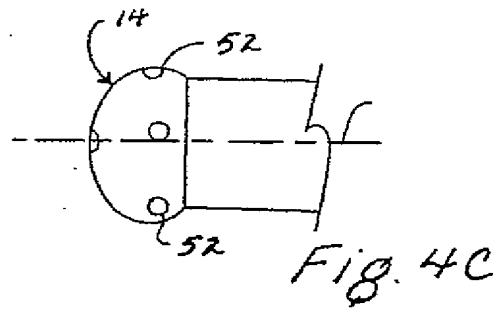
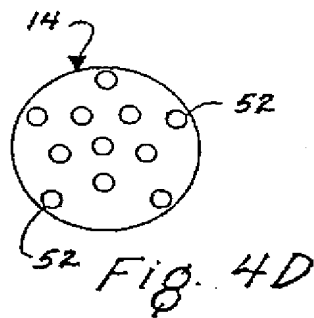


Fig. 4B

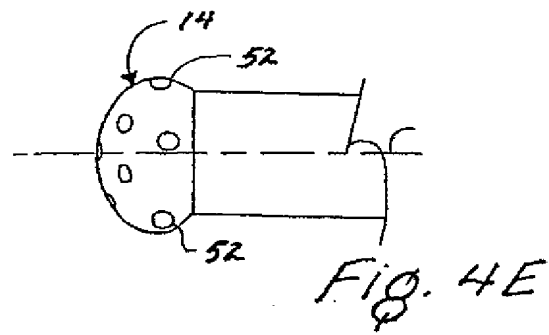
【図4C】



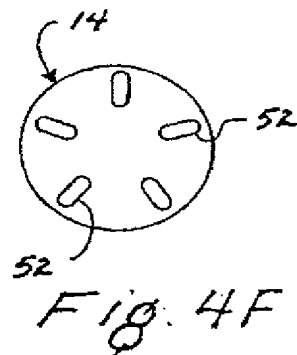
【図4D】



【図4E】



【図4F】



【図4G】

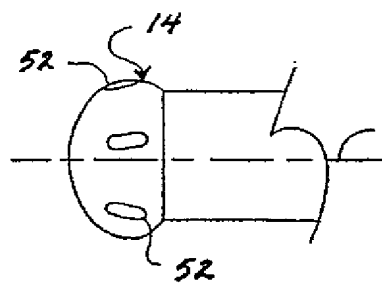


Fig. 4G

【図5】

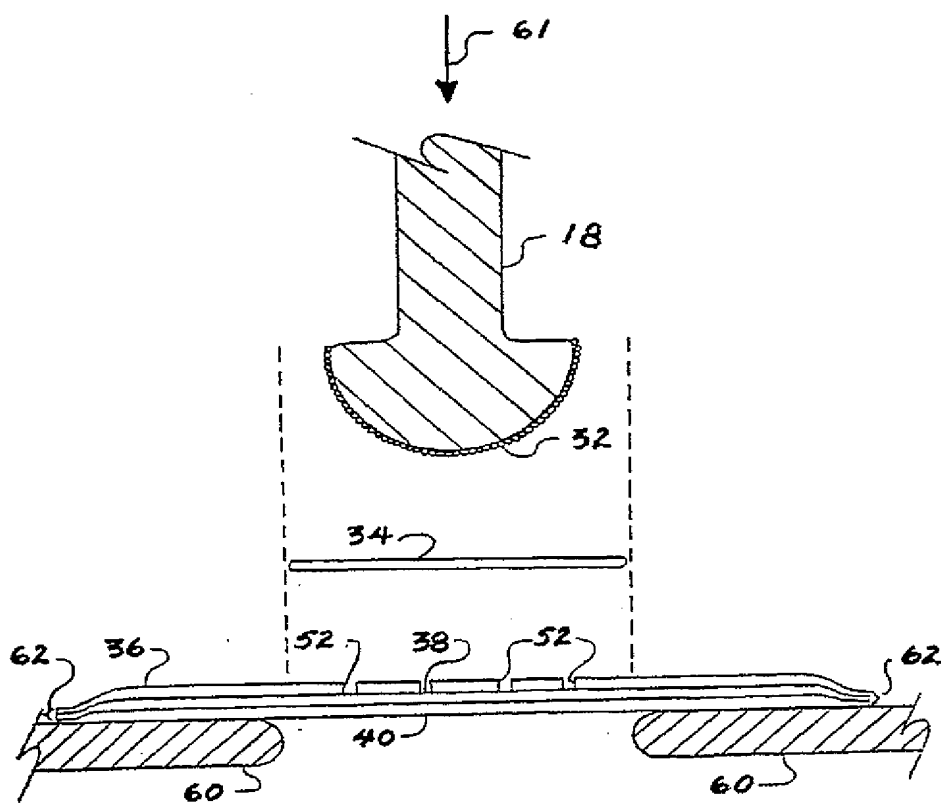
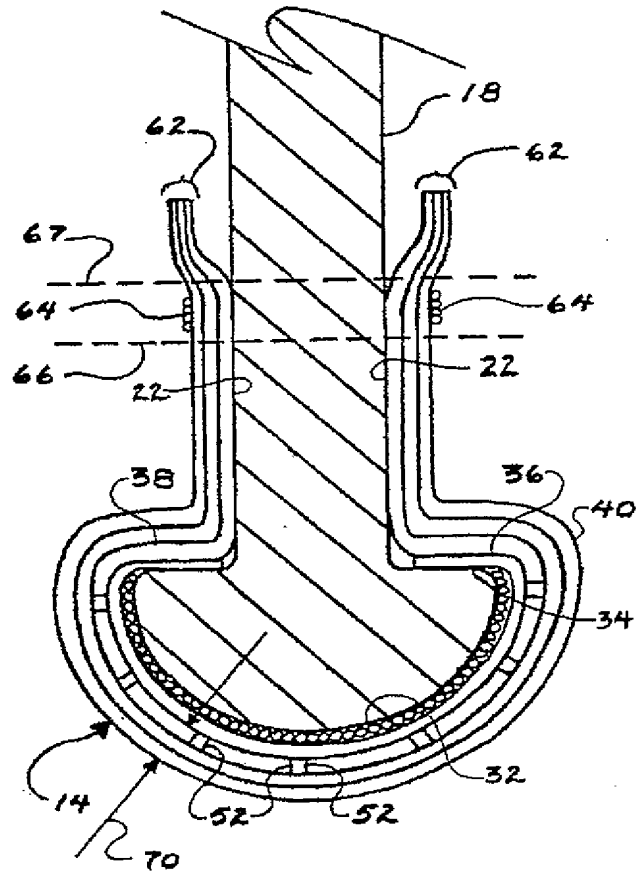


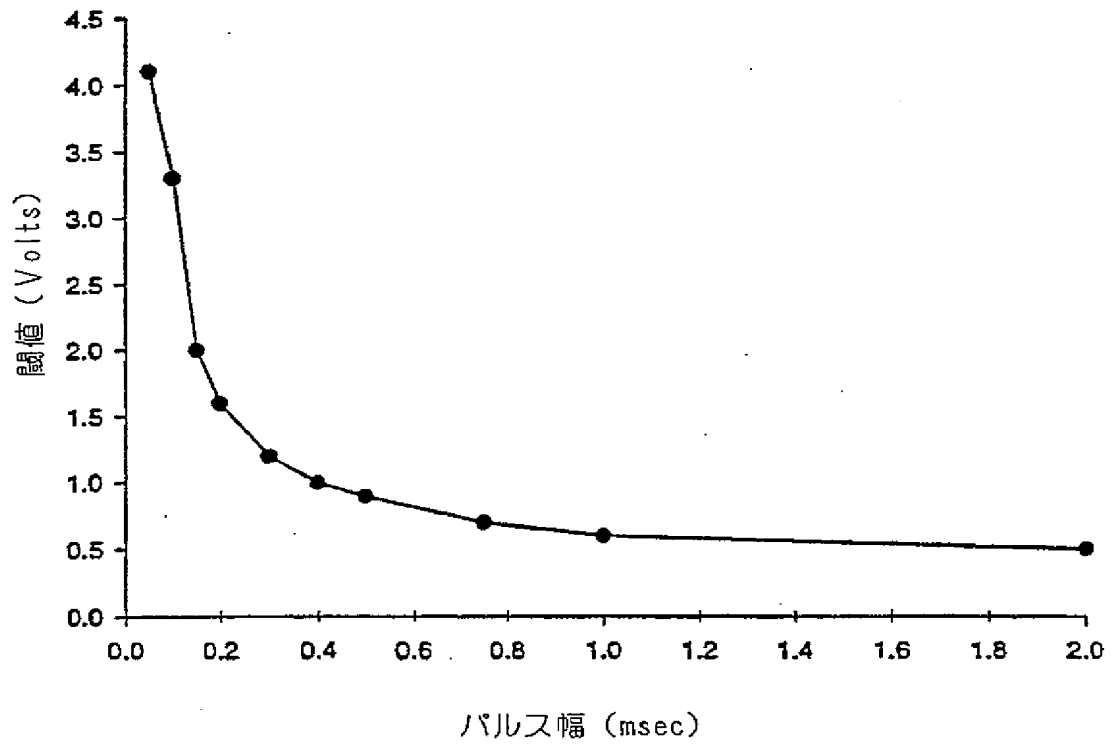
Fig. 5

【図6】

Fig. 6



【図7】

*Fig. 7*

【図8】

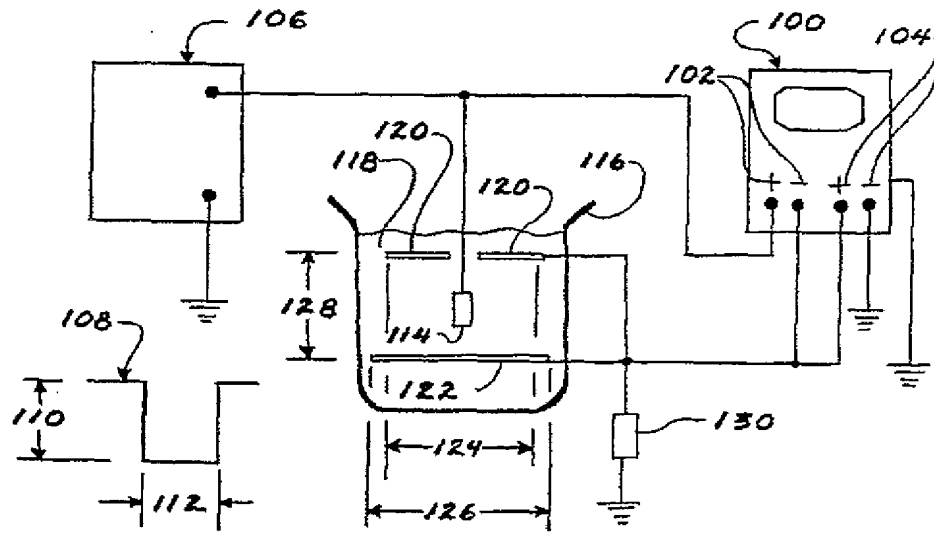


Fig. 8

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.
PCT/US 99/25814

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61N1/05		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 324 327 A (COHEN DONALD M) 28 June 1994 (1994-06-28) column 11, line 5 - line 45; figure 11 column 12, line 27 - line 33	38
X	WO 98 31419 A (CARDIAC PACEMAKERS) 23 July 1998 (1998-07-23) page 5, line 8 - page 6, line 18	1
X	US 5 645 580 A (MOADDEB SHAWN ET AL) 8 July 1997 (1997-07-08) column 4, line 14 - column 5, line 27; figure 1	29, 30, 34, 36
A	US 4 444 206 A (GOLD PHILIP) 24 April 1984 (1984-04-24) column 2, line 5 - line 34 column 3, line 30 - column 4, line 25	1, 20, 37, 40
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 April 2000		Date of mailing of the international search report 28.04.2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3010		Authorized officer Petter, E

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 99/25814

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 090 422 A (DAHL ROGER W ET AL) 25 February 1992 (1992-02-25) cited in the application column 3, line 13 - line 52 column 5, line 26 - column 6, line 21 column 7, line 10 - line 27	1,7-9, 12,16, 18,19, 37,39,40
A	US 5 609 622 A (SOUKUP THOMAS M ET AL) 11 March 1997 (1997-03-11) cited in the application column 2, line 28 - line 40 column 3, line 53 - column 4, line 47	1,16,18, 19, 31-33, 37,39,40
A	US 5 554 176 A (MADDISON DAVID S ET AL) 10 September 1996 (1996-09-10) column 4, line 37 - column 5, line 57	29,31-33
A	US 5 103 837 A (WEIDLICH ERHARD ET AL) 14 April 1992 (1992-04-14) column 2, line 40 - line 45	15,35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 99/25814**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

International Application No. PCT/US 99/25814

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-28,37-43

Electrode covered by a microporous layer

2. Claims: 29-36

Electrode comprising a conductive polymer material

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. l. Application No.

PCT/US 99/25814

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5324327	A	28-06-1994	NONE	
WO 9831419	A	23-07-1998	US 5871529 A EP 0961633 A	16-02-1999 08-12-1999
US 5645580	A	08-07-1997	AU 5214193 A EP 0601806 A JP 6205841 A	16-06-1994 15-06-1994 26-07-1994
US 4444206	A	24-04-1984	NONE	
US 5090422	A	25-02-1992	NONE	
US 5609622	A	11-03-1997	CA 2152604 A DE 69326080 D DE 69326080 T EP 0681494 A JP 8505539 T WO 9417852 A	18-08-1994 23-09-1999 09-03-2000 15-11-1995 18-06-1996 18-08-1994
US 5554176	A	10-09-1996	US 5330520 A	19-07-1994
US 5103837	A	14-04-1992	EP 0388480 A	26-09-1990

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW

(72)発明者 スミス, ルイス ジェイ.
アメリカ合衆国, アリゾナ 86001, フラッグスタッフ, ノース バード ストリート 315

(72)発明者 ウィレー, ウィリアム エイチ.
アメリカ合衆国, アリゾナ 86004, フラッグスタッフ, ローアン ロード 10245

(72)発明者 クラル, ロバート シー.
アメリカ合衆国, アリゾナ 86004, フラッグスタッフ, パイン カントリー レーン 8400

Fターム(参考) 4C053 CC01 JJ11 JJ23 KK02 KK08